SUPPLÉMENT A L'EXPOSÉ

# DES TITRES

ET

# TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. H. VALLÉE

DIRECTEUR HONORAIRE DE L'ÉCOLE D'ALFORT,
DIRECTEUR DU LABORATOIRE NATIONAL DE RECHERCHES
AU MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE



PARIS
MASSON ET C^ie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1924

# TITRES DIVERS

Directeur honoraire de l'École d'Alfort (1920).
Directeur du Laboratoire de Recherches des Services vétérinaires au Ministère de l'Agriculture (1920).

Président de la Société Centrale de Médecine vétérinaire (1924).
Vice-Président de la Société de Biologie (1923).
Membre fondateur de la Société de Pathologie exotique.
Président d'honneur de la Société des Sciences vétérinaires de Lyon.
Membre correspondant de l'Académie de Médecine de Belgique.
Membre honoraire du Royal Veterinary College de Londres.
Membre honoraire de l'American Veterinary Medical Association.
Membre honoraire de l'Institut vétérinaire de Kharkow.
Docteur *honoris causa* de l'Université de la Plata.
Membre étranger de la Société Médico-chirurgicale de Bologne.

Membre du Conseil supérieur d'Hygiène publique de France.
Membre du Conseil supérieur de l'Agriculture.
Membre de la Commission des Sérums.

# ENSEIGNEMENT

École d'Alfort.
Institut Pasteur.
Faculté de Médecine de Paris (Cours complémentaires).

# TRAVAUX ORIGINAUX

94. **Sur la vaccination active de l'homme contre le tétanos.** — *C. R. de l'Académie des Sciences*, t. 164, p. 1019. (En collaboration avec M. Bazy.)

95. **Vaccination active contre le tétanos chez le blessé de guerre.** — *Bulletin de la Société de Chirurgie*, 27 juin 1917. (Avec M. L. Bazy.)

96 — 98. **Sur les phénomènes toxiques dans certaines variétés du choc. Études sur la toxicité musculaire.** — *Bulletin de la Société de Chirurgie*, 1918, p p. 706, 714, 835. (En collaboration avec M. L. Bazy.)

99. **Sur la bactériothérapie.** — *C. R. de l'Académie des Sciences*, 1920, t. 170, p. 1419. (En collaboration avec M. L. Bazy.)

100. **Sur l'adsorption du virus aphteux.** — *C. R. de l'Académie des Sciences*, 1921, t. 172, p. 185. (Avec M. H. Carré.)

101. **Sur la bactériothérapie par extraits microbiens.** — *Bulletin de la Société de Chirurgie*, 10 mai 1921. (Avec M. L. Bazy.)

102. **Hémoprévention et Hémovaccination contre la fièvre aphteuse.** — *C. R. de l'Académie des Sciences*, 1921, t. 172, p. 1449. (Avec M. H. Carré.)

103. **Résumé d'expériences sur la fièvre aphteuse.** — *C. R. de l'Académie des Sciences*, 1921, t. 173, p. 1141. (Avec MM. Roux, Carré et feu E. Nocard.)

104. **Sur l'immunité anti-aphteuse.** — *C. R. de l'Académie des Sciences*, 1922, t. 174. p. 207. (Avec M. H. Carré.)

105. **Le lait des nourrices tuberculeuses.** — *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 14 mars 1922. (Avec M. Chambrelent.)

106. **Sur la pluralité des virus aphteux.** — *C. R. de l'Académie des Sciences*, 1922, t. 174, p. 1498. (Avec M. H. Carré.)

107. **Sur l'immunité anti-aphteuse.** — *Revue générale de Médecine vétérinaire*, 15 juin 1922.

108. **Sur la contagiosité de la fièvre aphteuse.** — *C. R. de l'Académie des Sciences*, 1922, t. 175, p. 292. (Avec M. H. Carré.)

109. **Vaccination contre le charbon symptomatique par les toxines.** — *C. R. de l'Académie des Sciences*, 1923, t. 176, p. 207. (Avec M. Leclainche.)

110. **Sur les vaccinations bivalentes.** — *Société centrale de Médecine vétérinaire*, 1er février 1923.

111. **Recherches sur la prévention de la rage après morsure.** — *Bulletin de la Société de Médecine vétérinaire pratique*, 14 mars 1923. (Avec M. Rinjard.)

112. **Sur la cuti-infection charbonneuse.** — *Bulletin de la Société centrale de Médecine vétérinaire*, 4 juillet 1923.

113. **Bacille tuberculeux et excipient irrésorbable.** — *C. R. de l'Académie des Sciences*, 1924, t. 178, p. 152.

114. **Sur la prévention de la tuberculose et des infections chroniques.** — *Revue générale de Médecine vétérinaire*, 15 janvier 1924.

115. **Sur l'immunité anti-aphteuse.** — *C. R. Société de Biologie*, t. X C, 1924, p. 177. (Avec M. H. Carré.)

116. **Sur la sensibilisation du virus aphteux.** — *C. R. Société de Biologie*, 1924, t. X C, p. 1009. (Avec M. H. Carré.)

117. **Charbon symptomatique et gangrènes gazeuses chez les Bovidés.** — *C. R. de l'Académie des Sciences*. 1924, t. 178, p. 2022. (Avec MM. Leclainche, Glover et Pincemin.)

---

# EXPOSÉ ANALYTIQUE
# DE QUELQUES-UNS DES TRAVAUX EFFECTUÉS

---

## SUR LA VACCINATION ACTIVE DE L'HOMME CONTRE LE TÉTANOS

Les circonstances de la guerre ont modifié maintes notions considérées comme définitivement acquises en chirurgie. C'est ainsi qu'ont évolué nos connaissances relatives à l'éclosion du tétanos. De passagère qu'elle était, la menace de cette redoutable complication des traumatismes, devient en certain cas permanente. Durant des semaines le chirurgien redoute parfois, pour le blessé de guerre, l'évolution d'un tétanos tardif et imprévu.

Une telle transformation dans les conditions étiologiques du tétanos appelle une modification parallèle des moyens propres à le prévenir. Au danger *transitoire* que représente d'ordinaire l'intoxication tétanique, il convient d'opposer les effets immédiats, mais sans longue durée, de la *sérothérapie* antitétanique. A la menace *permanente* d'une infection toujours pendante, l'on portera remède par une *vaccination* appropriée, dont les effets utiles seront durables.

Nous avons donc estimé, M. Louis Bazy et moi, qu'au cas où le blessé doit être longuement maintenu en état de défense contre le tétanos, la pratique de la vaccination active à l'égard de cette infection doit être substituée à celle des réinjections sériques qui ne confèrent qu'une immunité passive de plus en plus incertaine.

La vaccination active contre le tétanos a fait l'objet de la part de Roux et Vaillard de recherches partout considérées comme classiques et le bactériologue est aujourd'hui maître de la conduire à son gré.

L'on sait ainsi que l'iode exerce sur le poison tétanique une action neutralisante définitive, qui le transforme en un complexe de constitution nouvelle, neutre pour l'organisme et vaccinant aussi. A la faveur des toxines iodées, la

vaccination d'espèces aussi sensibles que le lapin et le cheval peut être conduite rapidement à bien.

C'est à cette technique, d'une incomparable sécurité, que nous avons eu recours pour la vaccination de l'homme.

L'utilisation des toxines iodées nous paraît supérieure, à titre vaccinal, à l'emploi des mélanges toxine-sérum antitoxique, d'un titrage beaucoup plus complexe en ce qu'il doit porter sur l'activité des deux constituants du mélange.

Après tous contrôles désirables sur le cobaye et le lapin, sept blessés ont été soumis à la vaccination. Tous de race noire, ceux-ci présentaient, outre des traumatismes divers et graves, des gelures étendues et profondes des pieds, des fractures du membre inférieur, sources permanentes de complications tétaniques d'autant plus redoutables ici que ces sujets avaient été blessés en une zone du front reconnue, par ailleurs, certainement tétanigène. Trois vaccinations successives à doses croissantes à cinq jours d'intervalle ont été effectuées chez chacun d'eux.

Les injections ont été indolores. Aucun accident ni local, ni général, ne les a accompagnées et les blessés sont demeurés indemnes.

Nous avons conduit parallèlement à la vaccination de l'homme, celle de séries de lapins injectés avec le même vaccin, les uns à la dose utilisée chez nos blessés, les autres avec un trentième de celle-ci, correspondant au rapport du poids de nos sujets à celui des lapins utilisés.

Dix jours après la dernière vaccination, l'épreuve de la valeur de l'immunité conférée a été satisfaite à la faveur d'une toxine tétanique extrêmement active, capable de tuer au dix-millième de c. c., un cobaye de 300 grammes.

Nous avons ainsi constaté que nos lapins vaccinés à l'aide de la dose totale résistent à une quantité de toxine capable de tuer 2000 kilogrammes de substance vivante. Le contrôle n'a pas été poussé au delà de cette épreuve déjà si sévère.

Les lapins vaccinés avec le trentième de la dose de vaccin employé chez l'homme, résistent régulièrement à une épreuve susceptible de tuer 200 kilos d'animal.

L'on sait que la toxine tétanique se comporte de façon identique, proportionnellement au poids, sur les animaux des diverses espèces et l'on ne peut dès lors que conclure de la résistance démontrée du lapin à celle du blessé vacciné.

Il reste à rechercher la durée de la résistance conférée que toutes notions, acquises sur diverses espèces, indiquent devoir être suffisante à une protection efficace et prolongée.

(*Travaux*, 94 et 95.)

## BACTÉRIOTHÉRAPIE PAR EXTRAITS MICROBIENS

L'utilisation thérapeutique des extraits microbiens remonte aux premières tentatives de Robert Koch sur la tuberculose, et les remarquables travaux de Wright relatifs à la vaccinothérapie des infections chroniques sont connus de tous.

Certains considèrent aujourd'hui que les précieux résultats obtenus de ce procédé ne relèvent point d'une action spécifique. A l'égard d'une infection donnée, des effets thérapeutiques, également heureux, seraient tout aussi bien acquis à la faveur d'un antigène hétérologue que de l'emploi de l'agent causal lui-même, utilisé comme vaccin. Nombre d'auteurs ont apporté des preuves troublantes de cette conception et nous avons pu faire des constatations analogues dans le traitement de diverses infections chroniques du cheval. Le caractère de spécificité manquant à la méthode, la dénomination de bactériothérapie lui serait plus heureusement applicable que celle de vaccinothérapie qui éveille en soi l'idée de spécificité corrélative de toute tentative de vaccination.

On ne peut qu'être frappé, également, de la régularité des résultats heureux obtenus de l'usage de produits bactériens d'origine spécifique fixe, mais d'élaboration singulièrement variable. Les uns utilisent à titre curatif des germes vivants, sensibilisés ou non, d'autres des cadavres microbiens diversement traités; certains n'emploient que de jeunes cultures et même les stabilisent afin d'éviter leur dégradation (Nicolle et Blaizot); pour d'autres, les cultures vieillies, spontanément bactériolysées, sont à préférer (Delbet).

Toutes ces modalités se révèlent accessoires. Deux faits demeurent intangibles : l'efficacité du procédé de traitement par l'antigène bactérien imaginé par Wright et la relativité de la forme donnée à l'antigène utilisé en ce but.

Ces constatations nous ont conduits, M. L. Bazy et moi, à étudier, de divers points de vue, la valeur thérapeutique, chez l'homme, d'un antigène staphylococcique soluble et stable. Nous obtenons celui-ci selon la technique même utilisée pour la préparation de la tuberculine ancienne de Koch. Diverses races de staphylocoques dorés, empruntés à des formes graves de furonculose, d'anthrax ou d'ostéomyélite, sont cultivées à 37° en bouillon peptone glycériné à 5 p. 100. Au dixième jour de leur âge, ces cultures sont stérilisées à 100°, puis concentrées au bain-marie, au dixième de leur volume

primitif. Le liquide sirupeux obtenu est filtré sur papier Chardin. Il est stable et inaltérable à l'abri de la lumière. Peur la commedité de l'expesé, neus lui dennons le nem d'endecoccine brute. On le dilue, peur l'usage médical, au dixième, en eau distillée stérilisée.

Nous avons utilisé cet antigène depuis bientôt six ans, dans diverses services hespitaliers, dans la bactériethérapie d'états très divers, à dessein cheisis, les uns au titre spécifique, les autres au titre nen spécifique.

Il est à neter tout d'aberd, que l'organisme indemne ne réagit peint à l'injection d'endececcine, même à des deses impertantes (10 cm³ de la dilutien).

Sur un organisme malade, en ebserve des effets lecaux d'impertance variable (plaque érythémateuse parfeis d'apparence hémerragique); des effets fecaux : atténuation eu disparitien des phénemènes inflammatoires, éveil des suppuratiens, sédatien des deuleurs; des effets généraux, essentiellement caractérisés par une sensation d'eupherie.

Un certain nembre de censtatatiens neus permettent de penser que la réaetien lecale ebtenue mérite d'être utilisée chez l'hemme à titre diagnestic dans l'identificatien de la nature staphylececcique de certains états.

Dans les états spécifiques, tels que furencles, anthrax, les effets curatifs ebtenus de l'endececcine ent été de teus peints identiques à ceux que procure la vaccinethérapie, encere que nes essais n'aient perté que sur des cas très sévèrcs eu qui avaient déjà résisté depuis lengtemps aux médicatiens habituelles. En censéquence, dans la pratique de la bactériothérapie antistaphyleceeique, les extraits micrebiens selubles peuvent être, peur la cemmedité et la sûreté de leur emploi, heureusement substitués aux antigènes couramment employés jusqu'alers.

De même, l'extrait staphyloceccique utilisé dans le traitement d'affectiens d'apparence teut étrangères à la staphylecoccie, procure dans l'ensemble, les mêmes bens effets curatifs immédiats que l'en enregistre dans les états spécifiques. On serait, en censéquence, tenté de considérer sans réserves cemme indifférents, les résultats de la bactériethérapie. Le cheix de l'antigène semblerait ici secendaire et paraîtraient dès lers, deveir être empleyés, de préférence à teus les autres, dans la recherche des résultats immédiats, les produits baetériens les plus stables, les plus censtants et les plus aisément selubles.

Si, cessant de censidérer exclusivement le bénéfice acquis sans délai par le malade, en recherche une actien plus leintaine de la bactériethérapie et, netamment, si l'on entend éviter les récidives si fréquentes des staphylececcies, l'extrait micrehien se révèle nettement inférieur à l'antigène tetal si, surteut, en emprunte celui-ci au malade lui-même. L'autevaccinatien telle

que la conseillait Wright s'est, entre nos mains, montrée incomparablement supérieure à l'usage de l'extrait endococcique qui, nous y insistons, présente d'un tout autre point de vue un égal intérêt.

La question de la spécificité et du mécanisme de la bactériothérapie n'est donc point entièrement jugée ainsi que certains l'estiment. Il apparaît bien qu'il convient de distinguer en cette matière entre les résultats immédiats de l'intervention et ses conséquences éloignées.

En ce qui regarde les résultats immédiats, après six ans d'application, l'extrait staphylococcique nous paraît préférable à tous autres produits dits vaccinaux, eu égard à sa fidèle conservation, aux facilités de son titrage, à la rapidité de son action et à l'innocuité de son emploi.

(*Travaux*, 99 et 101).

## RECHERCHES SUR LA FIÈVRE APHTEUSE

Depuis 1920 nous avons repris à la demande du Parlement les recherches sur cette question un moment interrompues, tout d'abord poursuivies sous la direction de nos éminents Maîtres, MM. Nocard et Émile Roux.

Notre premier soin fût de confirmer les intéressantes constatations de Cosco et Aguzzi sur la virulence, durant la période fébrile pré-éruptive, du sang des sujets infectés.

Sur les centaines de bovins d'expérience par nous utilisés, nous n'avons jamais rencontré d'échecs de ce point de vue. Toujours, le sang obtenu dans les conditions si heureusement précisées par nos confrères italiens s'est montré virulent, bactériologiquement pur et sa virulence s'est conservée intacte entre 0 et 2°, au frigorifique, durant des mois. Pour l'étude, l'usage du sang et du sérum sanguin virulents a donc toutes nos préférences. Pratiquement il offre les avantages d'une culture pure et abondante de virus, favorable à tous les usages.

Inclus en ampoules scellées ou même simplement en flacons bouchés au caoutchouc, le sang défibriné virulent conserve au frigorifique son pouvoir infectant durant plusieurs mois. Point n'est besoin pour cela d'utiliser des températures inférieures de beaucoup à 0°. La conservation de la virulence est assurée d'une manière courante durant 2 et 3 mois entre — 1° et 2°. Des échantillons de sang se sont révélés virulents après plus de 6 mois de conservation.

Fait à noter, les souillures accidentelles qui, malgré les précautions prises, interviennent en certaines récoltes, semblent n'exercer aucune action fâcheuse sur la conservation du virus. La dilution, par contre, est nocive; depuis vingt ans nous notons la fragilité extrême des virus étendus d'eau et celle, notamment, des dilutions virulentes en eau physiologique filtrées sur bougies.

Si l'on recherche la teneur en virus du sang et des lymphes ou sérosités récoltés chez un même malade, la préférence va à la lymphe des aphtes et mieux encore au produit de broyage des lambeaux de l'épithélium desquamé qui, comme nous l'avons indiqué, renferme davantage de virus que tout autre produit organique. Broyages épithéliaux et lymphes sont encore infectants après dilution au 1/20 000. Les épanchements péricardiques le sont jusqu'au 1/1 000, tandis que le sérum sanguin virulent cesse de révéler son pouvoir pathogène avec régularité si on l'inocule à des doses inférieure à 1/5 de centimètre cube, même selon les modes que nous avons reconnus les moins propres à la phagocytose du virus, telles l'inoculation intra-dermique et l'inoculation intra-musculaire.

C'est bien à tort, selon nous, que l'on considère la virulence aphteuse comme essentiellement fragile.

La dessiccation notamment n'exerce point sur elle l'influence fâcheuse qu'on lui prête. Dès 1902, nous constations que les lymphes rapidement desséchées dans le vide sur lames de verre, puis abandonnées à la température du laboratoire, restent virulentes pour le porcelet après 7, 11 et 18 jours de conservation.

Des recherches récentes portant sur des quantités massives de sérum sanguin virulent nous ont donné des résultats analogues. La conservation est obtenue durant un temps qui varie, selon les expériences, de 20 à 105 jours. Parfois, l'infection ne se traduit qu'après une incubation nettement plus longue qu'il est de règle. Lorsqu'elle ne survient pas, l'animal traité n'en reste pas moins sensible à une épreuve virulente régulière.

Le même résultat décevant est d'ailleurs relevé chez les sujets qui reçoivent impunément des sangs et lymphes virulents dépossédés de leur pouvoir pathogène par vieillissement.

*
* *

Depuis 1920 nous avons aussi repris l'étude de l'immunité telle que la confère une évolution naturelle de la maladie et telle aussi qu'elle résulte de diverses tentatives expérimentales.

Nous avons constaté, tout d'abord, que dès qu'elle est constituée, l'immunité anti-aphteuse est totale, absolue. Rien ne la surmonte, ni la réinoculation de doses virulentes massives, ni l'emploi de voies d'épreuves diverses, telles que, par exemple, l'inoculation intra-cérébrale, constatation que d'ailleurs nous avons mise à profit, dès 1901, avec MM. Nocard et Roux, dans nos tentatives d'obtention de sérums anti-aphteux hyperactifs.

Toutefois les conditions de l'individu sont essentiellement diverses. Elles relèvent d'une résistance propre, d'origine insaisissable dans l'état actuel de nos connaissances. Elles procèdent aussi de qualités humorales acquises héréditairement de géniteurs immunisés ou d'une atteinte antérieure et méconnue de la maladie.

L'expérience les met en évidence ici plus que partout ailleurs et l'on en retrouvera d'abondantes preuves dans nos publications futures relatives à nos tentatives d'immunisation. C'est ainsi que nombre d'auteurs ont pu légitimement se croire dotés de procédés favorables d'aphtisation ou d'immunisation, alors qu'ils notaient de pures et simples variations individuelles de la réceptivité.

Quoi qu'il en soit, nous avons, à maintes reprises, constaté que des bovidés immunisés avec un même virus, dans des conditions en apparence identiques, puis éprouvés, avec ce même virus, à des époques progressivement plus éloignées de la vaccination, tirent de celle-ci, selon les individus, un profit bien différent.

Déjà, nous avons indiqué la possibilité des récidives, à la faveur d'un même virus, en moins de six mois, jusque chez des sujets hypervaccinés. Simplement vaccinés, puis éprouvés avec ce même virus, d'autres animaux résistent parfaitement encore au même moment ou après un an, parfois aussi après deux ans.

L'influence individuelle est donc évidente et nos études sur ce point se poursuivront longtemps encore.

Pour expliquer les récidives l'on a invoqué tour à tour l'intervention d'un virus exalté (Mettam, Terni, Moussu, Lignières) ces variations dans la qualité de la virulence que les magnifiques recherches de Roux et Chamberland sur la bactéridie charbonneuse ont mises au jour (Mettam, Moussu, Lignières), ou bien encore un état particulier d' « inhibition » qui suspendrait l'aptitude des organismes à se vacciner (Lignières) ou bien, enfin, l'existence de deux maladies distinctes jusqu'ici confondues (Schein).

Nous avons nous-mêmes étudié ces faits et introduit, là où régnait l'hypothèse, quelques précisions en établissant expérimentalement qu'il existe au moins deux variétés de virus aphteux que nous dénommons O et A et qui

n'immunisent point l'une contre l'autre. Alors que la résistance à la réinfection est totale contre la variété qui a déterminé une première infection, la récidive est quasi certaine, dans le plus bref délai, par inoculation de l'autre.

Peu importe ici le mode d'épreuve utilisé. La récidive sur l'un des virus est tout aussi bien obtenue d'une inoculation à la dose minima pathogène de l'autre, que de la cohabitation avec un sujet infecté, que des moyens médiats de la contagion. Si l'immunité est insurmontable à l'égard du virus de primo-infection, la réceptivité reste complète et totale à l'égard du second virus et réciproquement. Mieux encore, la récidive est obtenue avec A jusque chez des sujets producteurs de sérum, hyperimmunisés contre O. Nos constatations sur ces divers points ne se réduisent pas à quelques unités. Elles portent sur des bovidés par dizaines et feront l'objet d'un mémoire à paraître prochainement dans les *Annales de l'Institut Pasteur*. On ne doutera guère, espérons-nous, de la réalité de faits pour la vérification desquels nous avons toujours tenu nos virus à la disposition de tous, en demandant toutefois à qui désire nous contrôler, de vouloir bien à notre exemple opérer sur le bœuf !

Jusqu'ici tous les échantillons virulents par nous examinés peuvent, tout compte tenu de leurs variations de virulence, se rattacher soit au type O, soit au type A. C'est en vain que nous avons recherché une troisième forme de la virulence aphteuse et nous ne doutons point que les types identifiés O et A soient indifféremment répartis dans la nature; non seulement nous les avons retrouvés en diverses régions, tant à l'étranger qu'en France, mais nous avons fréquemment aussi rencontré des animaux naturellement réfractaires à l'un d'eux qui se montraient sensibles à l'autre.

Mais il convient aussi de tenir compte des modes d'infection selon lesquels la récidive s'observe. Comme Terni, comme Waldmann et Trautwein, nous admettons qu'il y a lieu de distinguer entre l'immunité générale et l'immunité des tissus. Comme ces auteurs, mais utilisant toujours un même virus dans toute la série des expériences — condition indispensable à leur succès — nous avons constaté des récidives purement locales, par inoculation virulente dans l'épithélium buccal, alors que persistait la résistance par toutes autres voies d'infection chez des sujets de même race, guéris depuis le même délai d'une même infection.

Sans doute peut-on estimer que la réinfection par la voie dermique est liée ici bien plutôt à la sévérité d'une épreuve au sein d'un tissu où, moins qu'en d'autres, s'exercent en pleine valeur les défenses de l'organisme. L'inter-

prétation importe peu, au regard de ce fait que l'animal demeure sensible à un mode de l'infection qui joue un rôle essentiel dans la contamination naturelle, tandis qu'il jouit encore d'une résistance parfaite à des modes tout expérimentaux de l'inoculation. Notons au surplus que si locales que soient de telles récidives, elles n'en constituent pas moins une source active de culture du virus et d'expansion de l'épizootie.

Dès 1911, nous avons indiqué à la lumière des recherches poursuivies avec Roux et Nocard « qu'on ne peut vacciner un animal contre la fièvre aphteuse, de façon quelque peu efficace, qu'autant qu'un aphte au moins se développe à la suite de l'intervention ». Et nous avons signalé, en diverses publications, que restent sensibles, à une variété virulente, les Bovins qui reçoivent *impunément* dans les veines des quantités de ce virus aphteux suffisantes cependant à infecter d'autres sujets par les mêmes voies ou par des moyens différents. L'absence de toute réaction cutanée paraît être ici la raison de la défaillance de l'immunité.

Il n'est, semble-t-il, d'exception à cette règle, qu'au cas où la masse virulente inoculée et tolérée est massive. C'est ainsi qu'acquièrent l'immunité les Bovins qui, au cours de nos tentatives d'hémovaccination active, reçoivent simultanément, sous la peau, du sang de sujets convalescents et, par ailleurs, du virus pur. Mais, tandis que pour un virus donné nous obtenons après éruption muqueuse discrète une immunité qui dure au moins deux ans, la résistance provoquée par une hémo-vaccination en deux temps, improductive d'aphtes, n'excède pas huit mois chez la moitié des animaux.

Ainsi donc il apparaît que la réaction cutanée ou muqueuse soit indispensable à l'obtention d'une immunité anti-aphteuse solide, et nous ne pouvons que rapprocher ce fait de cette autre de nos constatations que des doses de virus tolérées par inoculation intraveineuse ou sous-cutanée se révèlent pathogènes par inoculation intradermique.

Ainsi donc ici, comme à l'égard de la Bactéridie charbonneuse, le tégument se révèle particulièment sensible et sa réaction façonne l'immunité.

Tout cet ensemble de constatations nous conduit à considérer que la recherche d'un moyen d'immunisation du tégument doit avant tout guider nos essais de vaccination. Après un très long détour, nos tentatives nous ramènent donc à l'étude de cette « méthode de réalisation d'une lésion locale limitée, productive d'immunité » que nous avons déjà fouillée avec Roux et Nocard dès le début de nos travaux.

*
* *

Les modalités de la contagion de la fièvre aphteuse ont également retenu notre attention.

M. Lebailly a indiqué que la transmission de l'infection se fait par les animaux malades aux seules périodes d'incubation et d'invasion pendant un temps très court, tandis que les sujets porteurs d'aphtes rupturés depuis quatre jours sont incapables de transmettre la maladie.

Nous avons observé de notre côté des faits qui confirment, en ce qu'elles ont d'essentiel, les constatations de notre collègue.

De toute évidence, la transmission de la fièvre aphteuse s'opère particulièrement bien aux tout premiers stades de l'infection. C'est qu'à ce moment les urines du malade sont déjà virulentes, ainsi que nous l'avons constaté expérimentalement, avant l'apparition des premiers signes cliniques.

Des veaux de lait laissés à leur nourrice inoculée de fièvre aphteuse contractent la maladie et en meurent, de façon courante, de vingt-quatre à trente-six heures seulement après l'apparition de l'hyperthermie initiale chez leur mère, en même temps que s'opère chez celle-ci la sortie des aphtes ou leur rupture. L'on ne peut douter ainsi que l'infection du jeune sujet remonte à une époque antérieure à l'apparition, chez sa mère, des premières manifestations morbides.

De même, si l'on place côte à côte en contact permanent deux bovins, l'un sensible à l'infection, l'autre en incubation de la maladie, la contagion naturelle qui s'opère chez le premier de ces sujets apparaît si soudaine, qu'on ne peut douter qu'elle remonte à la toute première période de l'infection enregistrée chez le second. L'évolution est même parfois si rapide, qu'il devient évident que chez le sujet en puissance de fièvre aphteuse, l'excrétion virulente précède l'apparition de l'hyperthermie initiale.

C'est ainsi que, si l'on inocule du virus aphteux à un bovin sensible placé au contact d'un congénère, lui aussi réceptif, et que l'on sépare de son voisin le sujet inoculé dès que survient chez lui une ébauche de réaction thermique, l'on observe malgré tout l'infection du témoin de cohabitation.

Par opposition à ces constatations, nous avons relevé, comme M. Lebailly, la disparition hâtive de la virulence dans la salive des animaux infectés et l'épuration rapide des étables sans le secours de la désinfection. C'est impunément même que l'on peut faire vivre en contact permanent, en un local non désinfecté, un sujet sensible et un malade porteur d'aphtes de la bouche, au quatrième jour de leur évolution.

*
* *

Nous avons très longuement recherché un procédé d'*immunisation* contre la fièvre aphteuse. Sérothérapie, sérovaccination, vaccination par virus modifié ou par virus intégral ont été méthodiquement étudiées.

La sérothérapie avait fait déjà, de la part de Löffler et de ses collaborateurs, l'objet de longues recherches que mentionnent nos traités classiques. Le Laboratoire de Recherches d'Alfort a donc patiemment fouillé la question en donnant la préférence, pour l'immunisation des bovins producteurs de sérum, aux produits du broyage intégral des lambeaux épithéliaux exfoliés dont la teneur en virus est incomparablement supérieure à celle des sérosités et du sang virulents.

Quoi qu'on fasse, les sérums obtenus demeurent de médiocre activité. Des quantités égales ou supérieures à 200 — 300 centimètres cubes par tête sont d'ordinaire nécessaires à la prévention de la maladie. Durant une seule période de quelques mois, à la faveur semble-t-il d'un virus doué de qualités exceptionnelles, il nous fut possible d'obtenir des sérums actifs à 20 centimètres cubes seulement. Jamais période aussi favorable ne s'est renouvelée et, pour nous, masse à injecter, torrents de sérum à produire et prix de revient emportent actuellement la condamnation de la sérothérapie anti-aphteuse!

La gravité de la dernière épizootie, par un retour en arrière de près de trente ans, devait conduire nombre de chercheurs à tirer parti de ces qualités légèrement immunisantes que, dès 1892, Kitt reconnaissait au sang des animaux guéris de fièvre aphteuse et que tant d'auteurs devaient étudier après lui.

Innombrables ont été depuis 1919, les publications suisses, hollandaises et allemandes relatives à ce sujet qui faisait en France l'objet des travaux de Lebailly et de Desliens et du contrôle de notre Laboratoire de Recherches.

Reprenant nos premiers travaux avec Nocard et Roux sur cette question, nous nous sommes proposés de mettre un peu d'ordre dans l'ensemble des techniques préconisées, dont la plupart ne tenaient aucun compte des règles reconnues indispensables et dans la récolte des sérums thérapeutiques, et dans l'utilisation de ceux-ci.

De même que les producteurs expérimentaux de divers sérums thérapeutiques, les bovins guéris de fièvre aphteuse ne fournissent point tous, à conditions égales d'infection, des sangs également actifs.

Nous estimons donc nécessaire, dans le but de régulariser les résultats

de l'hémothérapie, d'utiliser dans la plus large mesure possible un mélange homogène de sangs citratés empruntés à tout un groupe d'animaux, *du douzieme au quinzième jour après l'éruption vésiculeuse*. On n'utilisera dans aucun cas le sang recueilli chez un seul convalescent, si grave qu'ait pu paraître l'infection qu'il a subie.

En aucun cas, la dose employée, quelle que soit l'espèce animale traitée, ne sera inférieure à 1 centimètre cube de sang par kilogramme du poids vif à protéger.

Les conditions ci-dessus précisées étant satisfaites, les injections de sang citraté provenant d'animaux guéris se révèlent très régulièrement pourvues de qualités préventives entières, qui permettent aux animaux qui en bénéficient, de résister victorieusement, tant à la contamination naturelle qu'à l'inoculation sous-cutanée de doses massives de virus aphteux (lymphe virulente, un centième de centimètre cube; sang virulent, 5 centimètres cubes et 10 centimètres cubes).

La durée de l'immunité conférée n'excède pas quinze jours dans la plupart des cas. Elle peut être prolongée de temps égaux à la faveur d'une seconde ou d'une troisième injection effectuée dans les mêmes conditions que la première.

*Seuls sont prémunis, les sujets encore indemnes du moment de l'injection préventive*. Pratiquée au cours de l'incubation de la maladie, l'injection de sang d'animaux guéris n'entrave en rien la marche de l'infection qui, cependant, évolue sous une forme d'apparence plus bénigne.

L'hémothérapie réalisée conformément à nos indications techniques procure des résultats incomparablement supérieurs à tous ceux obtenus à l'étranger. Appliquée selon nos instructions, elle permet de limiter à un strict minimum la mortalité des adultes dans les foyers les plus menacés (6 p. 1 000 au lieu de 60 p. 100). Elle permet, nous pouvons l'affirmer à la faveur d'innombrables constatations, de réduire à néant la mortalité des jeunes sujets si impitoyablement frappés jusque dans les foyers les moins sévères. Quant à l'hémovaccination active, elle permet dans le plus grand nombre des cas de conférer aux sujets qui en bénéficient une immunité qui ne dure pas moins de huit mois. Il n'est de limites à l'emploi de ces méthodes que celles que leur assignent l'inertie ou la résignation des populations agricoles!

Nos dernières tentatives de vaccination ont porté sur l'étude du virus entretenu par passages successifs chez le cobaye, tandis que jadis, nous avions, de même, examiné l'influence sur la virulence de l'entretien du virus chez le porcelet. Nous n'avons pu, de ce point de vue, confirmer les espérances nourries par divers de nos confrères allemands. Pas plus heu-

reux n'ont été nos essais relatifs à la vaccination des bovins par inoculation sous-cutenée de sang virulent de cobaye, selon le procédé que préconisaient MM. Waldmann et Trautwein. A l'inverse de ce que ces savants ont enregistré, une telle inoculation s'est toujours révélée infectante entre nos mains lorsque le sang de cobaye inoculé se montrait virulent et sensibles les bovins inoculés. C'est un nouvel espoir de succès qui s'évenouit après tent d'autres et ce n'est point là, sens doute, la dernière désillusion que nous enregistrons.

Dans l'attente d'une vraie méthode de vaccination, qui ne peut — ou n'entend point — user des procédés si favorables de l'hémothérapie ou de l'hémovaccination, peut avoir un intérêt à recourir à la vieille pratique de l'ephtisation qui offre, tout au moins, cet avantage de raccourcir la durée de l'infection du milieu dans lequel on y recourt. Encore conviendrait-il d'en améliorer la technique dans le but d'en feire une intervention aussi bénigne que possible.

Telle qu'on la pratique, par inoculation buccale, l'aphtisation est loin de représenter toujours une intervention prudente. Faisant appel au mode d'infection qu'emprunte le virus pour pénétrer dans l'organisme, lors de contegion naturelle, elle aboutit à une forme expérimentale de la maladie tout aussi sévère que l'infection spontanée. Il y a peu de temps encore, Kitt rappelait qu'en certains cas d'épizootie irréguliére, l'aphtisation buccele provoque une mortalité atteignant jusqu'à 50 p. 100 des effectifs. Et jadis, nous avons, nous-même, noté des morts nombreuses chez des animaux aphtisés à la bouche sous le couvert cependant de sérums antiaphteux insuffisants. Nous tenons donc pour eussi sévère qu'une etteinte naturelle de la meladie, l'infection que provoque l'aphtisation à la bouche.

Depuis 1901, en une très longue série de recherches effectuées, soit par inoculations de sang ou de sérum virulents, soit par inoculations d'hématies normales ou de bectéries tuées ayant adsorbé du virus aphteux, nous avons poursuivi l'étude de le sévérité respective de divers modes de pénétration du virus dans l'organisme, nous proposant ainsi, entre autres buts, la recherche d'une méthode d'ephtisetion appropriée et bénigne.

De tout l'ensemble de nos recherches, une constatation très nette se dégage pour nous : hormis l'inoculation intra-dermique et l'inoculation intramusculaire qui représentent, surtout avec des substances riches en éléments figurés et difficiles à résorber, des modes sévères d'introduction du virus, hormis l'inoculation intra-veineuse parfois redoutable dans ses effets, tous les modes expérimentaux de l'infection aphteuse sont incomparablement moins sévères que les formes de la contagion naturelle.

Entre autres preuves évidentes de cette particularité, nous notons que sur

des centaines d'inoculations expérimentales réalisées en maintes circonstances avec des virus récoltés en des foyers particulièrement éprouvés, nous n'enregistrons au laboratoire que trois cas de morts.

Il y a quelques mois seulement, nous avions de ces faits une confirmation nouvelle durant l'étude d'un virus recueilli au cours d'une épizootie effroyablement meurtrière qui tuait 600 bovidés adultes en une région très limitée du département de la Somme.

Ce virus inoculé par voie cutanée, dès sa récolte, à divers bovins, ne déterminait la mort d'aucun d'eux. Soucieux de préciser une dernière fois nos opinions sur ce point, nous abandonnions délibérément au laboratoire, pour un temps, toute précaution sanitaire, livrant ainsi aux hasards de la contagion, les bovidés neufs qui s'y trouvaient réunis. Le résultat de cette tentative, pour si coûteux qu'il fût, ne manque point d'intérêt : tous les sujets indemnes et neufs que nous possédions alors succombèrent en huit jours aux atteintes de la maladie.

Telles sont parmi d'autres, les bases de notre opinion très ferme sur l'avantage qu'il y a à substituer à l'aphtisation buccale tout autre mode expérimental de l'inoculation du virus.

De toutes les formes de l'inoculation expérimentale de la fièvre aphteuse, l'inoculation sous-cutanée d'un virus représenté par un produit éminemment résorbable nous apparaissait, en raison de nos constatations, comme la plus indiquée.

Notre opinion se rapprochait ainsi de celle de Nosotti qui, dès 1885, considérait, non comme un moyen d'aphtisation, mais bien comme une méthode de vaccination, l'inoculation sous-cutanée de lymphe virulente.

Il nous est apparu, à raison de certaines constatations, que le sérum sanguin est le produit virulent à inoculer sous la peau de préférence à tous autres, dans une tentative d'aphtisation bénigne. D'après nos très nombreuses expériences, la dose à inoculer ne peut être inférieure à 1 centimètre cube. Des quantités plus élevées sont parfois fâcheuses; moindres, elles ne déterminent l'infection que chez la moitié environ des bovidés traités, sans que l'immunité soit pour autant conférée aux sujets sensibles qui n'ont point réagi. C'est là un exemple de plus d'un fait sur lequel depuis longtemps nous avons attiré l'attention.

Sur des centaines d'animaux inoculés par nos soins, tant au laboratoire qu'au dehors, nous n'avons relevé que deux fois des localisations digitées ou mammaires, les sujets aphtisés de la sorte ne réalisant, en principe, que des lésions buccales.

Si l'on compare au laboratoire, ainsi que nous l'avons tenté bien des fois,

la valeur d'un même virus, selon qu'on l'utilise par aphtisation buccale ou par aphtisation sous-cutanée, l'on constate toujours que la période d'incubation est beaucoup plus courte, l'hyperthermie plus violente, les lésions plus étendues et plus sévères, dans le premier cas que dans le second. Le bénéfice de l'aphtisation par voie sous-cutanée est plus qu'évident.

Abandonné depuis quelques mois à la libre pratique, dans les milieux infectés, le procédé a été, pour plus de commodité, modifié par la substitution, au sérum sanguin virulent, de la même quantité de sang laqué par dilution dans neuf volumes d'eau distillée. Des milliers d'animaux, de toutes races, entretenus dans les conditions les plus diverses et parfois les plus fâcheuses, ont été aphtisés en cette forme.

Les résultats acquis à ce jour démontrent que si, utilisée de la sorte la méthode, ne se montre point aussi inoffensive et fidèle que dans nos propres essais, elle reste de beaucoup supérieure à l'ancien procédé d'aphtisation buccale. Jusqu'alors, la mortalité imputable à l'aphtisation sous-cutanée, ne dépasse pas 1 p. 4000 et si la moyenne des localisations aphteuses, ailleurs qu'à la bouche, s'élève singulièrement par rapport à nos résultats expérimentaux, elle s'établit aux environs de 25 p. 100. Le bénéfice acquis sur les conditions de l'infection naturelle apparaît donc indiscutable.

Nous attribuons les divergences relevées entre nos résultats expérimentaux et leurs applications, à la sensibilité distincte des individus — nous expérimentons sur des bretons, — aux conditions de leur entretien, de leur poids, de la sécrétion mammaire, plus, peut-être, qu'à la variation de virulence des virus utilisés dans l'aphtisation. C'est qu'en effet, même en foyers malins, là où sévit une mortalité inquiétante, l'aphtisation sous-cutanée s'est toujours montrée beaucoup moins sévère que la contagion naturelle.

A n'en point douter, cependant, le jour où sera tranchée la question de la pluralité des types du virus aphteux, il y aura intérêt, ainsi que nous l'indiquions, à ne plus pratiquer d'aphtisation qu'à la faveur d'un sérum virulent connu, titré, stabilisé par séjour au frigorifique.

Nous pensons aussi que si l'aphtisation sous-cutanée se montre plus sévère en dehors du laboratoire qu'au dedans, la faute en revient, parfois, à une interprétation abusive des résultats qui met au passif de l'opération des cas de maladie imputables à la seule contagion naturelle. La faute en revient souvent aussi, à une intervention qui intéresse inconsciemment, outre le tissu sous-cutané, les muscles sous-jacents et plus régulièrement encore, à la faveur d'aiguilles médiocres, le derme cutané lui-même.

Il me faut donc rappeler ici, nos constatations déjà fort anciennes sur la sévérité de l'inoculation intra-musculaire et la sensibilité du derme. Des

quantités de sang ou de sérum virulents incapables de provoquer l'infection par aucune autre voie, se montrent pathogènes par inoculation intradermique. Mieux encore, chez vingt bovins d'expérience, nous avons provoqué l'évolution de la maladie à la faveur de l'inoculation intra-dermique de quantités infinitésimales, indosables, de virus adsorbé. A notre exemple d'ailleurs, les chercheurs de l'Ile de Riems considèrent aujourd'hui, comme d'un extrême intérêt, la sensibilité du tégument au virus aphteux.

Dans ses études, alors même qu'il n'y serait pas préparé comme nous par ses constatations antérieures, le chercheur se trouverait donc inévitablement conduit à cette analyse minutieuse des réactions du tégument qui nous retient depuis 1902, bien avant donc que Besredka ait fait connaître ses si intéressantes trouvailles sur la cuti-infection charbonneuse.

Pour notre part, nous notons que nos tentatives de vaccination les plus diverses nous ramènent toujours à considérer que la recherche d'un moyen d'immunisation du tégument est à placer au premier plan. Nous revenons ainsi à l'étude d'une méthode de réalisation d'une lésion locale limitée, productrice d'immunité, que, dès le début de nos recherches avec MM. Nocard et Roux, nous mettions au premier rang de nos préoccupations.

Nos plus récentes tentatives ont porté sur l'étude de l'obtention de vaccins anti-aphteux sensibilisés susceptibles de créer, sans évolution infectieuse généralisée, un foyer local d'immunisation.

Une tentative de sensibilisation ne peut être utilement poursuivie que sur un élément virulent, visible, pondérable, saisissable, qui se prête, après action du sérum anti, au lavage indispensable. Tout cela était irréalisable à la faveur de la lymphe ou du sérum sanguin virulent, moins encore à celle des broyages des lambeaux des aphtes. Nous avons donc, pour aboutir, mis à profit nos constatations déjà fort anciennes sur le pouvoir adsorbant des hématies et nos études sur les conditions de résorption du virus aphteux fixé, soit à leur surface, soit sur des bactéries tuées.

Ainsi adsorbé, le virus aphteux se prête mieux qu'en ses formes ordinaires — aucun bactériologiste n'en doutera — à ces tentatives de sensibilisation par un sérum approprié qui, en matière de vaccination anti-claveleuse, ont donné à Bridré et Boquet de si brillants résultats.

Nous avons réalisé, dans nos recherches, deux ordres de tentatives. Dans l'un, nous avons sensibilisé à l'aide d'un sérum anti-aphteux provenant de bovins hypervaccinés, du virus aphteux adsorbé préalablement à sa sensibilisation, soit par des hématies bovines, soit par des Bactéries tuées, sensibilisées elles-mêmes ou non, par un sérum anti correspondant.

Dans l'autre, nous avons obtenu le complexe antigène-anticorps, en faisant

adsorber, par des hématies de Bovins guéris de la maladie, du virus aphteux représenté par du sérum sanguin récolté chez un malade au moment opportun.

Selon les cas, les cellules adsorbantes sensibilisées spécifiquement ont été inoculées à des bovins, soit dans les veines, soit dans le tissu conjonctif sous-cutané, soit dans le derme cutané. D'autre part, des témoins de même espèce recevaient par les mêmes voies, les mêmes cellules adsorbantes virulentes ou les mêmes doses de virus, non sensibilisés.

Sur un total de vingt-sept sujets utilisés de la sorte, en diverses séries, nous avons constaté, ainsi que nous l'avons déjà indiqué, que des hématies bovines ou des Staphylocoques ayant fixé du virus aphteux provoquent par toutes les voies, à des doses strictement définies, une évolution aphteuse classique, tandis qu'après sensibilisation spécifique, ils se montrent dépourvus de toute activité virulente. Mais rigoureusement neutralisé, l'élément spécifique, même inoculé à des doses élevées dans les veines ou sous la peau, ne confère aucune immunité durable.

Au contraire, si l'on inocule, dans le derme cutané, 0 cm³ 6 d'hématies empruntées à des Bovins guéris de fièvre aphteuse, hématies ayant adsorbé la variété de virus correspondant à l'immunité de ces sujets et tout excès de virus non fixé étant éliminé, l'on obtient localement une réaction cutanée sans évolution d'aphte, productrice d'une immunité solide. Le succès dépend évidemment, en ce dernier cas, des proportions utilisées de cellules d'animaux vaccinés et de virus aphteux.

Ces constatations établissent à nouveau, tout l'intérêt de l'inoculation intradermique du virus aphteux et montrent que divers procédés d'immunisation, non encore mis en œuvre et d'application risquée, car incertains, *deviendraient utilisables* avec la possession d'un moyen de titrage exact des éléments virulents.

Ainsi s'accumulent devant le chercheur, à chaque étape de sa marche en avant, des difficultés nouvelles ; aucune d'elles, tout au moins, n'apparaît insoluble. Rien ne doit désarmer son courage mieux trempé chaque jour par quelque désillusion inattendue.

(*Travaux*, 25, 72, 100, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 115, 116).

## DE LA VIRULENCE DU LAIT DES NOURRICES TUBERCULEUSES

C'est très légitimement que certains auteurs, et notamment Auché, estiment que demeure ouverte la question de la virulence du lait des femmes tuberculeuses.

Aux résultats négatifs de plusieurs chercheurs s'opposent les constatations positives de quelques auteurs qui, à l'exemple de MM. Kura Shige, Mayeyama et Yamadi, rencontrent le bacille tuberculeux dans 85 p. 100 des laits examinés, ou qui, tels MM. Roger et Garnier, Rappin, Moussu, Patron, n'en trouvent que dans le tiers ou le dixième des cas.

Toutes les notions acquises sur la teneur fréquente en bacilles de Koch du lait des vaches tuberculeuses, quoique ne présentant pas de lésions mammaires, l'état actuel de nos connaissances sur les bacillémies tuberculeuses, la démonstration de l'élimination du bacille par certains émonctoires, nous ont conduits, M. Chambrelent et moi, à reprendre l'étude d'une question primordiale pour la sauvegarde de l'enfance, aujourd'hui surtout où il est admis par tous les accoucheurs que c'est le lait maternel qui est l'aliment par excellence de l'enfant dans les premiers jours et les premières semaines de son existence.

Nous avons pu réaliser quelques recherches nouvelles, grâce à l'obligeant concours de MM. les professeurs Coulevaire, accoucheur de la Clinique Baudelocque; Bar, accoucheur de la Clinique Tarnier et Brindeau, accoucheur de Saint-Antoine, qui ont bien voulu nous permettre de recueillir dans leurs services, avec toutes les garanties nécessaires, du lait de femmes tuberculeuses récemment accouchées.

Quinze femmes ont ainsi été soumises au contrôle.

Dans chacune de nos expériences, nous avons utilisé la technique suivante :

Le lait est recueilli après examen clinique de la nourrice, aseptiquement, avec un tire-lait et dans un tube stérile.

La totalité du lait recueilli a atteint au maximum, dans chaque prélèvement, 70 centimètres cubes et au minimum 10 centimètres cubes. L'importance moyenne de la récolte était ainsi de 25 centimètres cubes.

Dans tous les cas, la totalité du lait obtenu est centrifugée à 5.000 tours

pendant quinze minutes et l'on recueille, pour l'inoculer, tout aussi bien la matière grasse que l'on sait susceptible d'entraîner des bacilles, que le culot de centrifugation réputé en recéler un plus grand nombre.

Le produit ainsi obtenu est, pour chaque malade, inoculé par moitié sous la peau à deux cobayes.

Nous avons donné la préférence à la voie sous-cutanée, non moins sévère que la voie péritonéale, parce qu'elle offre sur cette dernière l'avantage d'éviter l'édification par les bacilles para-tuberculeux, associés à la matière grasse, de lésions simulant celles de la tuberculose.

Tous les cobayes qui n'ont pas succombé spontanément ont été sacrifiés au bout de six mois. Tous ont été minutieusement autopsiés et les lésions rencontrées dûment identifiées, alors même qu'elles ne paraissaient pas d'essence bacillaire.

Chez deux nourrices seulement, parmi les quinze mises à l'étude et dont aucune ne portait de lésions de la glande mammaire, nous avons noté l'excrétion bacillaire par le lait.

Chez les deux malades, l'examen des crachats était abondamment positif; l'une d'elles était en outre en pleine activité bacillaire et fébricitante dès avant l'accouchement.

Dans ces deux cas, la quantité de lait soumise à l'étude n'atteignait pour chacun d'eux que 14 centimètres cubes.

Comme il se trouve que nous n'avons qu'une seule fois disposé d'une moindre quantité de lait et que chez quatre autres nourrices, dont les crachats fourmillaient de bacilles, nos prélèvements se sont montrés avirulents à des doses de 20, 23, 39 et 40 centimètres cubes, nous ne pouvons attribuer la rareté de nos résultats positifs à l'insuffisance de la masse de lait inoculée.

Si l'on était en droit d'établir un pourcentage sur quinze cas seulement, nous dirions que le bacille de Koch se rencontre dans le lait chez plus de 13 p. 100 des nourrices tuberculeuses. Ce chiffre serait de beaucoup inférieur à celui qui traduit, pour la vache infectée, l'excrétion bacillaire au niveau d'une mamelle indemne et qui, d'après Gehrmann et Évans, Ravenel, Mohler, atteint jusqu'à 25 p. 100.

Mais si faible que soit le total des résultats positifs par nous obtenus, il nous paraît démontrer que l'allaitement maternel doit être interdit aux tuberculeuses.

## RECHERCHES SUR LA PRÉVENTION DE LA RAGE DU CHIEN APRÈS MORSURE

Ces expériences ont été poursuivies avec M. P. Rinjard et subventionnées par la Société de Médecine vétérinaire pratique qui, tant de fois déjà s'est intéressée à de très larges tentatives expérimentales.

L'on s'est proposé de rechercher si, à la faveur du procédé d'immunisation antirabique le mieux indiqué, il ne serait point possible de mettre à l'abri de l'évolution de la rage les animaux mordus par des sujets rabiques, les chiens principalement, au lieu de les sacrifier d'urgence ainsi que la loi y oblige pour cette dernière espèce.

La méthode pasteurienne de prévention de la rage après morsure, si régulièrement inoffensive et efficace chez l'homme, ne peut être utilisée. Elle comporte l'usage d'une série de virus d'activités dégradées diverses et une multitude d'inoculations qui l'excluent du rang des interventions courantes en médecine vétérinaire. C'est à un procédé plus simple et plus expéditif que doit aller la préférence : la méthode de séro-vaccination étudiée par Marie et par Remlinger paraît être la méthode de choix.

La méthode de Marie consiste en l'inoculation sous-cutanée au chien d'une dose massive de virus rabique fixe, récupérée après contact de vingt-quatre heures avec un égal volume de sérum antirabique actif au moins à 1 : 1. Quinze jours environ après cette inoculation, la vaccination est complétée par une inoculation sous-cutanée d'une seconde dose massive de virus fixe, pur cette fois, représentée, pour chaque animal, par environ 5 grammes de cerveau virulent.

Une série de chiens, vaccinés soit à l'Institut Pasteur, soit à notre laboratoire d'Alfort, s'est montrée si solidement immunisée que les animaux éprouvés, dans la suite, par une inoculation intra-oculaire de virus des rues, mortelle pour tous les témoins, ont résisté sans exception aucune.

Mais les expériences du Dr Marie ont toutes été effectuées au titre *strictement préventif*, la vaccination précédant toujours l'inoculation d'épreuve aux fins de recherche de l'immunité.

Encore que l'on sache que les mélanges virus-sérum jouissent de la propriété d'immuniser rapidement et qu'il soit acquis, de par l'utilisation

systématique de la vaccination pasteurienne, qu'il est temps encore, après morsure, quoique à bref délai, de mettre en jeu l'intervention immunisante, il convenait de rechercher ce que peut donner la méthode de Marie alors qu'on l'utilise non plus à titre préventif mais chez un chien préalablement mordu ou inoculé de rage.

Poursuivies chez trente-six chiens, nos recherches ont duré dix-huit mois et aboutissent aux conclusions suivantes.

1° La prévention de la rage chez le chien est obtenue avec sécurité à la faveur de l'inoculation de séro-vaccins — sans excès de sérum — et de virus fixe.

2° La résistance conférée est d'autant plus solide qu'une masse vaccinale plus considérable a été utilisée pour l'obtenir.

3° La séro-vaccination paraît, en principe, pouvoir être utilisée, même pour la protection des chiens traités après morsure, la rage ayant évolué dans nos expériences sur sept chiens témoins alors qu'elle n'a pu être expérimentalement identifiée, par inoculation au lapin, chez aucun des chiens traités.

4° En admettant qu'elle soit efficace en ces conditions dernières, la méthode n'est point sans risques. Elle offre cet inconvénient extrême de ne pouvoir être mise en œuvre qu'au siège même d'un Institut anti-rabique, sans qu'il apparaisse possible d'assurer le transport fructueux des séro-vaccins. On doit aussi reprocher à ceux-ci d'être d'une résorption locale extrêmement laborieuse et de favoriser, en certains cas, l'évolution d'accidents septiques.

5° Il apparaît aussi que, plus fréquemment qu'avec d'autres méthodes qui utilisent soit des virus rabiques dégradés, soit des virus de récolte plus ancienne, soit des quantités bien inférieures de matière nerveuse virulente, l'on enregistre à la suite de la séro-vaccination des accidents toxiques liés soit au poison rabique, soit à la toxicité d'une matière cérébrale hétérologue.

Ne peut être utilisé pour la prévention de la rage du chien, qu'un vaccin stable, transportable, de résorption facile, ne comportant qu'un petit nombre d'inoculations ou une unique intervention, tel que celui étudié au Japon, dès 1915, par Oshida et depuis par Umeno et par Shoichi Kondo. Du point de vue spécial de la prévention de la rage après morsure, il serait du plus haut intérêt d'étudier cette dernière méthode qui jusqu'alors ne semble avoir fait l'objet que d'applications purement préventives.

## RECHERCHES
## SUR LA VACCINATION ANTI-TUBERCULEUSE

Dans un précédent exposé j'ai très longuement résumé mes travaux relatifs à la prévention spécifique de la tuberculose et rappelé que, dès 1911, j'indiquais qu'il convient de rechercher « si le vaccin le plus favorable pratiquement, ne serait pas celui qui offrirait, avec les garanties nécessaires d'innocuité, la plus grande lenteur de résorption ».

Dès ce moment mes travaux entraient dans cette voie nouvelle et voici les faits essentiels qui en résultent.

La culture employée au titre vaccinal dans mes recherches, depuis vingt années, est celle d'un bacille d'origine équine, de type bovin, provenant des collections de l'Institut Pasteur et dont la virulence s'est à ce point dégradée que seules des doses d'au moins un milligramme sont susceptibles d'effets pathogènes pour le cobaye.

Diverses séries de jeunes bovins ont été inoculées sous la peau de l'encolure, avec des doses de 10 à 50 milligrammes de ce germe, émulsionnées soit dans un *excipient éminemment résorbable*, l'eau physiologique, soit dans un *excipient irrésorbable*, représenté par une suspension de grès porphyrisé ou de talc dans de l'huile de vaseline.

Vingt-trois bovins inoculés, soit une fois, soit deux, avec des quantités de 10 milligrammes ou de 10 et 50 milligrammes de bacilles en émulsion aqueuse, avaient totalement éliminé leurs microbes trois mois après l'unique ou dernière inoculation dont ils avaient été l'objet. Quatorze autres, inoculés dans les mêmes conditions, soumis six mois plus tard à une épreuve virulente, soit par cohabitation avec des tuberculeux, soit par inoculation intraveineuse de bacilles virulents, s'infectent comme les témoins, les bacilles utilisés comme vaccins étant résorbés dès le moment de l'épreuve de l'immunité.

Tout au contraire, onze bovins inoculés avec des doses de 20 milligrammes du même bacille en excipient irrésorbable (2 c. c.) conservent encore, après deux et trois ans, au siège même de l'inoculation, les bacilles inoculés. Ceux-ci ont proliféré au sein d'une lésion fibro-caséeuse purement locale, sans tendance aucune à la généralisation. Le simple examen de cette lésion conduit à

cette conviction qu'elle ne peut faire l'objet d'une résorption, même très tardive. Le bacille utilisé de la sorte au titre vaccinal semble devoir être fixé sur place pour toute la durée de la vie économique de l'animal porteur de la lésion de vaccination.

Du fait des événements, une première série de six animaux ainsi traités depuis trois années dut être sacrifiée en août 1914, sans qu'il me fût possible d'éprouver l'énergie de la résistance conférée par cette tentative de vaccination. Tous avaient intégralement conservé leur masse vaccinale.

Une seconde série de cinq sujets inoculés depuis témoigne, deux années après son inoculation vaccinante, d'une résistance complète à une épreuve virulente par voie veineuse, mortelle ou d'une extrême gravité pour les témoins. Aucune lésion n'apparaît chez les animaux prémunis, à l'heure où depuis plus d'un an la résistance conférée par tous modes connus de vaccination anti-tuberculeuse a déjà disparu. Seuls, chez ceux comme chez les animaux tuberculeux qui font l'objet de tentatives de réinfection, quelques ganglions, cependant indemnes en apparence, recèlent des bacilles virulents.

L'on n'est point autorisé à user ici des termes de « vaccin » et de « vaccination » dont l'emploi, à mon sens, doit être strictement réservé à l'appellation des virus atténués résorbables obtenus en culture pure et à la pratique de leur emploi à titre préventif.

Pas plus qu'on ne peut parler de vaccination en l'espèce que nous exposons, l'on ne doit considérer comme *immunisés* les sujets qui reçoivent en excipient irrésorbable des bacilles avirulents. S'ils sont inaptes, dans la suite et pour des années, semble-t-il, à l'édification de tubercules dans leurs parenchymes, ce n'est point à la faveur d'un état d'immunité vraie qui les conduirait à détruire intégralement les bacilles de Koch empruntés au milieu extérieur.

L'inaptitude à édifier des tubercules dont ils bénéficient est le fait de leur incapacité à se réinfecter par un germe venu du dehors tant que persiste chez eux un reliquat de la masse microbienne inoculée à titre protecteur et de la lésion locale qui en procède.

Cette inaptitude à l'infection ou, pour mieux dire, à la surinfection, équivaut en fait, à l'égard des processus microbiens à allure chronique, à un profit analogue à celui que procure l'état vrai d'immunité au regard des infections à marche rapide.

De même que l'on crée, par obtention de l'immunité active, une résistance satisfaisante à certaines infections à marche rapide, l'on doit s'efforcer de

mettre à profit, pour la protection contre l'évolution des maladies microbiennes à allure chronique, cet artifice de la création d'une lésion locale irrésorbable et inextensible.

Sans qu'il soit en rien permis de conclure à l'efficacité d'un tel moyen au regard de la contagion naturelle, les expériences qui viennent d'être rapportées confirment pleinement les hypothèses qui les ont provoquées et autorisent l'expérimentation de la méthode au dehors du laboratoire en ce qui regarde la protection contre la tuberculose. Déjà de larges tentatives sont engagées en ce sens.

Mais des constatations personnelles nous conduisent à penser que des bacilles tuberculeux tués, inoculés en excipients irrésorbables, sont, eux aussi, capables de procurer des résultats du même ordre. On serait ainsi autorisé à tenter un jour l'application du procédé à la prévention de la tuberculose humaine.

Par extension aussi, la méthode est à étudier dans la préservation contre l'entérite paratuberculeuse des bovidés, et le Laboratoire de Recherches poursuit cette tentative avec assiduité.

Au surplus, le principe de l'emploi des excipients irrésorbables est à appliquer à la protection contre cet autre état chronique qu'est l'avortement dû au bacille de Bang.

Son usage, encore, est à étendre à l'étude de l'évolution des infections et « intoxinations » ralenties et de leur valeur immunisante comme à l'analyse de l'adaptation ou de la réadaptation au parasitisme des espèces microbiennes non pathogènes et à celle de leurs mutations. Déjà, j'ai obtenu de ces divers points de vue, avec L. Bazy et P. Rinjard, de très intéressants résultats que nous livrerons bientôt à la publication.

(*Travaux*, 113, 114, 68, 71, 78, 89.)

# CHARBON SYMPTOMATIQUE ET GANGRÈNES GAZEUSES CHEZ LES BOVIDÉS

L'observation clinique d'une part, l'étude bactériologique de l'autre, ont permis d'identifier dans l'infection décrite chez l'homme sous le nom de septicémie gangréneuse, diverses formes de gangrènes gazeuses, d'essences bactériennes totalement distinctes et partant justiciables de moyens préventifs ou curatifs spécifiques.

Il apparaît de même que cette véritable gangrène gazeuse du bœuf que l'on désigne sous le nom de charbon symptomatique, ne constitue point, dans tous les cas, une entité morbide due au seul *Bacterium Chauvœi*. Déjà Klein, Kitt, Piana, Marek, Lignières et Bidart, Zeissler et Rassfeld, Foth, Miessner ont décrit, soit des faits cliniques hétérotypiques, soit des types bactériologiques distincts des formes réputées classiques du charbon symptomatique. A n'en pas douter, il existe chez les Bovidés, à côté de celles-ci, de véritables charbons para-symptomatiques et, vraisemblablement aussi, des gangrènes gazeuses totalement différentes.

Au surplus, depuis les mémorables travaux de E. Roux sur les rapports du Vibrion septique de Pasteur (*Bacillus septicus*) et de *B. Chauvœi*, le problème de la parenté plus ou moins étroite de ces deux bactéries demeure discuté. Identiques pour nombre de bactériologistes, ces agents restent pour d'autres, dont nous étions, totalement distincts quoique de types biologiques très voisins.

L'un des arguments essentiels jetés dans ce débat se fonde sur les épreuves d'immunisation croisée entre les diverses formes microbiennes et sur les réactions *in vitro* des sérums monovalents obtenus à l'égard de chacune d'elles. Auteurs avec Leclainche d'une méthode de vaccination contre le charbon symptomatique par cultures véritablement atténuées, au sens pasteurien du terme, procédé dont nous surveillons l'application depuis de longues années, appelés d'autre part à contrôler de nombreux diagnostics bactériologiques, nous avons pu, au cours de ces quinze dernières années, rassembler d'importants documents sur l'étude du charbon symptomatique et des infections voisines.

Nous avons tout d'abord considéré comme répondant au type véritable de

*B. Chauvœi*, tout échantillon qui isolé d'une gangrène gazeuse du bœuf, se révélait sans valeur pathogène chez le cheval, virulent pour le veau et le cobaye, inapte à donner dans le péritoine, chez cette dernière espèce, des formes longues de dimensions inégales, inapte aussi à l'agglutination à un taux supérieur à 1/50 par un sérum anti-vibrion septique agglutinant jusqu'à 1/10 000 les cultures de *B. septicus*.

Pour nous, et par opposition, un *B. septicus* authentique est avirulent pour les bovins par inoculation sous-cutanée, hautement pathogène pour le cheval et le cobaye, chez lequel il donne des formes intra-séreuses longues et d'inégales longueurs. Il n'est point agglutinable au delà de 1/50 à la faveur de sérums qui agglutinent *B. Chauvœi* à des taux de dilution supérieurs parfois à 1 pour 20 000.

A l'égard des échantillons ainsi classés, les réactions de l'immunité gardent toute leur spécificité, qu'on les recherche à la faveur des sérums immunisants ou bien à l'aide de vaccinations par les toxines ou par des virus atténués sous cette réserve, cependant, qu'on use de ces moyens dans la limite où ils suffisent à assurer l'immunité, sans en arriver à réaliser de véritables hypervaccinations qui coupent court à tout essai de différenciation des variétés d'une même espèce microbienne.

Tous ces faits expérimentaux cadrent au mieux avec cette particularité épidémiologique, aussi banale que trop oubliée, qui veut que le cheval, si sensible à *B. septicus* résiste à merveille aux atteintes du charbon symptomatique dans les pâturages où le bœuf est voué à une infection presque certaine.

Nous n'avons en somme rien à reprendre, en ce qui regarde ces *types extrêmes*, à notre conclusion de 1900, d'ailleurs confirmée par nombre d'auteurs et notamment par Mac Intosh, Robertson, Markoff, Zschokke, Meyer, Uchimura et Manninger : il existe des rapports biologiques étroits entre *B. septicus* et *B. Chauvœi*; il est cependant possible de différencier les deux microbes.

Mais à côté de types aussi nettement différenciés et identifiés, nous avons, à l'exemple de divers auteurs précités, recueilli dans certains cas de gangrènes gazeuses du bœuf, cliniquement rattachés au charbon symptomatique, des germes plus ou moins nettement apparentés, soit à *B. septicus* soit à *B. Chauvœi*. Il s'agissait en tous ces cas, ou bien de manifestations cliniques et nécropsiques atypiques, ou bien, plus rarement, de cas de mort avec des apparences charbonneuses, chez des sujets vaccinés depuis peu de temps contre le charbon symptomatique.

Tous ces échantillons microbiens ont été soumis, tantôt à mesure de leur récolte, tantôt par groupes, à une étude systématique portant sur leurs

caractères morphologiques et culturaux, sur leur action sur les sucres, sur les réactions d'agglutination et de floculation, sur la culture en milieux vaccinés, sur les qualités *in vitro* et *in vivo* des toxines secrétées, sur le pouvoir pathogène à l'égard des petites espèces, du bœuf et parfois du cheval et enfin sur les conditions de l'immunité croisée.

Plusieurs années de recherches nous permettent de formuler les conclusions suivantes :

A côté de nombre d'échantillons de *B. septicus* isolés chez le bœuf, dépourvus pour celui-ci de tout pouvoir pathogène et de toute valeur immunisante contre *B. Chauvœi*, d'autres types se rencontrent morphologiquement et biologiquement identiques aux précédents qui se révèlent capables de provoquer chez cette espèce des accidents de gangrène gazeuse tout analogues à ceux du charbon symptomatique.

Le traumatisme (désordres de l'accouchement, plaies de la langue, du pharynx, des mamelles...) est à l'origine de telles infections. La vaccination contre le *B. Chauvœi* ne protège pas contre elles. On ne peut donc considérer ces incidents comme relevant du charbon symptomatique. Ce sont là simples gangrènes gazeuses dues à *B. septicus* et les dénominations de pseudo-charbon symptomatique ou de charbon para-symptomatique, proposées en Allemagne pour désigner des formes morbides analogues, ne semblent pouvoir être retenues pour elles.

En d'autres manifestations cliniques d'origine similaire, on isole des types microbiens qui rassemblent à la fois certains des caractères propres au type classique de *B. septicus* et certaines des particularités de *B. Chauvœi*. Ce sont là des manifestations qu'il faut qualifier de charbons para-symptomatiques plutôt que des gangrènes para-septiques. On les constate très rarement; elles n'apparaissent point à l'occasion d'un traumatisme, mais dans les conditions d'évolution du charbon symptomatique. Leurs agents représentent soit des types de transition entre *B. Chauvœi* et *B. septicus*, soit une association de ces deux germes.

Si les formes microbiennes les mieux différenciées de *B. septicus* et de *B. Chauvœi* sont inaptes à provoquer des manifestations d'immunité croisée, nous avons pu constater que nombre de ces types de transition jouissent de cette qualité. Mais l'immunité active obtenue à l'égard de chacune des formes considérées est d'autant plus solide et plus aisément conférée qu'elle relève de l'inoculation de l'antigène propre à chacun des types identifiés.

Les accidents de gangrène gazeuse du bœuf que la clinique rassemble sous leurs diverses modalités sous la dénomination générique de charbon symptomatique (charbon symptomatique proprement dit, charbon *post partum*, ...)

sont donc justiciables, ainsi que nous l'avons antérieurement indiqué, bien plus d'une vaccination polyvalente à la faveur des divers types microbiens qu'on en isole, que d'une vaccination monovalente par l'un quelconque d'entre eux, si répandu qu'il soit, jouirait-il des qualités d'un antigène de groupe que nous reconnaissons à certaines formes par nous isolées.

Une telle vaccination peut être aisément obtenue de l'usage de vaccins polyvalents atténués selon la méthode de culture dysgénésique que nous avons fait connaître en 1913. Si toutes les souches de *B. Chauvœi*, de *B. septicus* et leurs formes de transition ne sont point atténuables ainsi, le plus grand nombre d'entre elles se prête à cette modification.

Ce mode d'intervention nous paraît donc préférable à celui qui ferait appel à des toxines et aggressines dont la valeur immunisante est discutée par nombre d'auteurs et dont la polyvalence ne pourrait être utilement assurée étant donné le nombre et la masse des types spécifiques à introduire dans le mélange immunisant.